

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metronidazol Polpharma, 500 mg, tabletki

2017 -03- 23



2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg metronidazolu (*Metronidazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glukoza.

Każda tabletka zawiera 13,20 mg glukozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki barwy białej do żółtawej, podłużne, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metronidazol jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w następujących wskazaniach:

- Leczenie zakażeń bakteriami beztlenowymi z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, ziarniakami beztlenowymi i *Gardnerella vaginalis*, a także pierwotniakami z rodzaju *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium*.
- Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym spowodowanym bakteriami beztlenowymi, szczególnie gatunkami z rodzaju *Bacteroides* i *Streptococcus*.
- Lecznictwo w zakażeniach spowodowanych bakteriami beztlenowymi (posocznica, bakteremia, zapalenie otrzewnej, ropień mózgu, zapalenie płuc, zapalenie szpiku, gorączka połogowa, ropień w obrębie miednicy mniejszej, zapalenie przymacicza, zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych).
- Rzęsistkowica układu moczowo-płciowego zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.
- Bakteryjne zapalenie pochwy.
- Pełzakowica (ameboza).
- Giardioza (lamblioza).
- Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł.
- Ostre zakażenia okołozębowe.
- Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny (zakażenia bakteriami beztlenowymi).
- W skojarzeniu z innymi zalecanymi produktami leczniczymi w leczeniu wrzodu trawiennego z jednoczesnym zakażeniem *Helicobacter pylori*.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

Profilaktyka zakażeń pooperacyjnych wywołanych przez bakterie beztlenowe

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 1 g w dawce jednorazowej, następnie 500 mg co 8 godzin w okresie 24 godzin przed zabiegiem; po zabiegu podawanie dożylnie lub doodbytnicze do momentu, gdy pacjent może przyjmować tabletki.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: 20-30 mg/kg mc. w postaci pojedynczej dawki podanej 1-2 godziny przed zabiegiem.

Wcześnieiki urodzone przed 40. tygodniem ciąży: 10 mg/kg mc. w dawce pojedynczej przed operacją.

Zakażenia bakteriami beztlenowymi

Lecznico metronidazol można stosować jako jedyny produkt lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwbakteryjnymi. Przeciętny okres leczenia nie powinien trwać dłużej niż 7 dni.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 250-500 mg 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 8 tygodni do 12 lat: zwykle dawka dobową wynosi 20-30 mg/kg mc. jako dawka pojedyncza lub podzielona na dawki wynoszące 7,5 mg/kg mc. podawane co 8 godzin. Dawka dobową może być zwiększona do 40 mg/kg mc., w zależności od nasilenia zakażenia. Czas trwania terapii wynosi zwykle 7 dni.

Dzieci w wieku poniżej 8 tygodnia życia: 15 mg/kg mc. na dobę jako dawka pojedyncza lub podzielona na dawki wynoszące 7,5 mg/kg mc. podawane co 12 godzin.

U wcześniaków urodzonych przed 40. tygodniem ciąży, kumulacja metronidazolu może wystąpić podczas pierwszego tygodnia życia, dlatego należy monitorować stężenie metronidazolu w surowicy po kilku dniach stosowania.

Rzęsistkowica

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 2000 mg w pojedynczej dawce lub w dawce 250 mg 3 razy na dobę przez 7 dni lub 500 mg dwa razy na dobę przez 5-7 dni.

Uwaga: leczenie przeprowadza się równocześnie u obojga partnerów seksualnych.

Dzieci w wieku poniżej 10 lat: 40 mg/kg mc. doustnie w dawce pojedynczej lub 15-30 mg/kg mc. na dobę podzielone na 2 lub 3 dawki przez 7 dni. Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 2000 mg.

Bakteryjne zapalenie pochwy

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 500 mg rano i wieczorem przez 7 dni lub 2000 mg jednorazowo.

Pelzakowica (ameboza)

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 500 mg do 750 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Dzieci w wieku od 7 do 10 lat: 200 mg do 400 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 7 lat: 100 mg do 200 mg cztery razy na dobę, przez 5-10 dni.

Dzieci w wieku od 1 do 3 lat: 100 mg do 200 mg trzy razy na dobę przez 5-10 dni.

Alternatywny sposób dawkowania w tym wskazaniu (dawka wyrażona w mg na kg mc.):

Dzieci w wieku od 1 do 10 lat: 35-50 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych przez 5 do 10 dni, nie przekraczając 2400 mg na dobę.

Giardioza (lamblioza)

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 2000 mg raz na dobę przez 3 dni lub 500 mg dwa razy na dobę przez 7 do 10 dni.

Dzieci w wieku od 7 do 10 lat: 1000 mg raz na dobę przez 3 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 7 lat: 600 mg do 800 mg raz na dobę przez 3 dni.

Dzieci w wieku od 1 do 3 lat: 500 mg raz na dobę przez 3 dni.

Alternatywny sposób dawkowania w tym wskazaniu (dawka wyrażona w mg na kg mc.):

15-40 mg/kg mc. na dobę podzielone na 2-3 dawki.

Eradykacja *Helicobacter pylori*

Metronidazol powinien być stosowany przez co najmniej 7 dni w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zalecanymi w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*.

Dorośli: 500 mg od 2 do 3 razy na dobę przez 7-14 dni.

Dzieci i młodzież: 20 mg/kg mc. na dobę, nie stosując więcej niż 500 mg dwa razy na dobę przez 7-14 dni. Należy zapoznać się z oficjalnymi wytycznymi przed rozpoczęciem leczenia.

Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł

Dorośli: 250 mg 3 razy na dobę przez 3 dni.

Dzieci: 35-50 mg/kg mc. na dobę, w 3 dawkach podzielonych, przez 3 dni.

Ostre zakażenia okołozębowe

Dorośli i młodzież powyżej 17 lat: 250 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat: 200-250 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci w wieku od 7 do 9 lat: 100 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 6 lat: 100 mg 2 razy na dobę przez 3-7 dni.

Dzieci w wieku od 1 do 2 lat: 50 mg 3 razy na dobę przez 3-7 dni.

Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny

Dorośli: 500 mg 3 razy na dobę przez 7 dni.

Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Metronidazol jest metabolizowany głównie na drodze utleniania w wątrobie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby metronidazol metabolizowany jest powoli, czego wynikiem może być kumulowanie się metronidazolu i jego metabolitów w organizmie. Produkt może kumulować się w znacznym stopniu u pacjentów z encefalopatią wątrobową, a osiągnięte duże stężenia metronidazolu w osoczu mogą wywołać objawy encefalopatii. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć całkowitą dobową dawkę metronidazolu do 1/3, a wyliczoną ilość produktu podawać w jednorazowej dawce dobowej.

Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

W niewydolności nerek biologiczny okres półtrwania metronidazolu nie zmienia się. Zmniejszenie dawek produktu nie jest więc konieczne. U pacjentów poddawanych hemodializie metronidazol i jego metabolity są usuwane w ciągu 8 godzin trwania dializy.

Natychmiast po dializie, metronidazol należy podać pacjentowi powtórnie. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej przerywanej lub ambulatoryjnej ciągłej nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie podczas stosowania dużych dawek.

Sposób podawania

UWAGA! Tabletki można rozkruszyć, aby ułatwić podawanie dzieciom.

Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

W obrocie dostępny jest też produkt leczniczy w postaci tabletek o mocy 250 mg oraz roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne 5-nitroimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pierwszy trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Metronidazol nie wykazuje bezpośredniego działania bakteriobójczego w stosunku do bakterii tlenowych i względnych beztlenowców.
- Istnieje ryzyko, że pomimo eliminacji *Trichomonas vaginalis* zakażenie gonokokowe może nadal się utrzymywać.

- Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie metronidazolu może spowodować ciemniejsze zabarwienie moczu.
- Ze względu na niewystarczające dowody ryzyka mutagenności u ludzi (patrz punkt 5.3), należy dokładnie rozważyć stosowanie metronidazolu przez dłuższy niż zwykle zalecany czas.
- Podczas stosowania metronidazolu zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome - SJS*) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis - TEN*) (patrz punkt 4.8). Większość zgłoszonych przypadków SJS wystąpiło w okresie 7 tygodni od rozpoczęcia leczenia metronidazolem. Pacjentów należy poinformować o objawach i uważnie obserwować reakcje skórne. Jeśli wystąpią objawy SJS lub TEN (np. objawy grypopodobne, postępująca wysypka często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.8).
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub przewlekłą chorobą ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów neurologicznych (z wyjątkiem pacjentów z ropniem mózgu).
- Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obwodowa lub uogólniona neuropatia (m.in. parestezje, ataksja, zawroty głowy, napady drgawkowe).
- Pacjenci, u których w czasie terapii wystąpiły zaburzenia neurologiczne (drętwienie, mrowienie kończyn lub drgawki), mogą przyjmować produkt leczniczy tylko wtedy, jeśli korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko wystąpienia powikłań.
- Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz encefalopatią wątrobową (patrz punkt 4.2).
- Produkt należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).
- Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych kortykosteroidami oraz podatnych na występowanie obrzęków.
- Pacjenci, u których przed i po leczeniu metronidazolem stwierdzono znaczne nieprawidłowości w obrazie krwi i wzorze odsetkowym, w razie konieczności powtórnego zastosowania metronidazolu powinni pozostawać pod obserwacją lekarza.
- W czasie leczenia należy kontrolować obraz krwi, w szczególności liczbę leukocytów. Jeśli produkt leczniczy stosuje się dłużej niż przez 10 dni, kontrola taka jest bezwzględnie konieczna.
- Po zastosowaniu metronidazolu może wystąpić kandydoza w obrębie jamy ustnej, pochwy i przewodu pokarmowego, które wymagają odpowiedniego leczenia.
- Pacjentów należy poinformować, aby nie spożywali alkoholu podczas leczenia metronidazolem i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu terapii, ze względu na ryzyko reakcji disulfiramowej (patrz punkt 4.5).
- Metronidazol może zaburzać wyniki niektórych badań laboratoryjnych (aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), dehydrogenazy mleczajowej (LDH), stężenia trójglicerydów, glukozy we krwi).
- Po rozpoczęciu leczenia metronidazolem w postaci do podawania ogólnoustrojowego u pacjentów z zespołem Cockayne'a, odnotowano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności lub ostrej niewydolności wątroby, w tym o bardzo szybkim przebiegu, zakończone zgonem. Dlatego w tej grupie pacjentów metronidazol można stosować jedynie po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli alternatywne sposoby leczenia nie są dostępne. Przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie jej trwania oraz po jej zakończeniu należy wykonać testy wątrobowe, aby upewnić się, że czynność wątroby mieści się w granicach normy lub że został osiągnięty poziom wartości początkowych. Jeśli wyniki testów czynności wątroby będą znacznie zwiększone, należy zaprzestać stosowania produktu.
Pacjentom z zespołem Cockayne'a należy doradzić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów mogących świadczyć o uszkodzeniu wątroby, natychmiast przerwali przyjmowanie metronidazolu oraz powiadomili o nich lekarza prowadzącego.
- Produkt zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Podczas jednoczesnego stosowania metronidazolu i produktów leczniczych zawierających leki przeciwzakrzepowe typu warfaryny, raportowano nasilenie ich działania (zwiększone ryzyko krwawienia). Może być konieczne zmniejszenie dawki leków przeciwzakrzepowych. Należy kontrolować czas protrombinowy. Nie stwierdzono interakcji z heparyną.
- Produkty lecznicze aktywujące enzymy mikrosomalne wątroby, jak np. produkty zawierające fenytoinę i fenobarbital, przyspieszają wydalanie metronidazolu, skracając jego okres półtrwania do ok. 3 godzin. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia metronidazolu w surowicy, natomiast produkty lecznicze zmniejszające aktywność enzymów wątrobowych (np. zawierające cymetydynę), mogą wydłużać okres półtrwania metronidazolu.
- Podczas jednoczesnego stosowania soli litu i metronidazolu obserwowano zatrzymanie soli litu w ustroju z towarzyszącym prawdopodobnym uszkodzeniem nerek. Przed rozpoczęciem stosowania metronidazolu należy ograniczyć lub odstawić sole litu. Podczas terapii metronidazolem u pacjentów stosujących sole litu, należy kontrolować stężenie litu, kreatyniny i elektrolitów w osoczu.
- Metronidazol może wchodzić w interakcje z terfenadyną i astemizolem i wywołać działania niepożądane ze strony układu krążenia (w zapisie EKG wydłużenie odstępu QT, arytmie itp.).
- Metronidazol nasila toksyczne działanie alkoholu. Spożycie alkoholu w czasie leczenia tym produktem leczniczym może wywołać reakcje niepożądane, takie jak uczucie gorąca, poty, bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu. Pacjentów należy poinformować, aby nie spożywali alkoholu podczas leczenia metronidazolem i przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu terapii, ze względu na ryzyko reakcji disulfiramowej (uderzenia gorąca, wymioty, tachykardia).
- Jednoczesne podawanie metronidazolu i disulfiramu może niekiedy wywołać ostre psychozy i dezorientację. Leczenie metronidazolem można rozpocząć dopiero po upływie 2 tygodni po zakończeniu terapii disulfirame.
- Metronidazol może zwiększać stężenie busulfanu w osoczu, co może prowadzić do nasilenia ciężkiej toksyczności busulfanu.
- Metronidazol należy do inhibitorów cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4), z tego względu może zmniejszać metabolizm produktów, które są metabolizowane przez ten enzym.
- Metronidazol zmniejsza klirens 5-fluorouracylu, przez co może zwiększać jego toksyczność.
- U pacjentów otrzymujących cyklosporynę występuje ryzyko zwiększenia stężenia cyklosporyny w surowicy. Jeżeli jednoczesne stosowanie cyklosporyny z metronidazolem jest konieczne, należy ściśle kontrolować stężenia cyklosporyny i kreatyniny w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania metronidazolu u kobiet w okresie ciąży. Metronidazol przenika barierę łożyska.

Metronidazol jest przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści ze stosowania produktu u matki przewyższają ryzyko szkodliwego wpływu na płód.

Karmienie piersią

Metronidazol przenika do mleka ludzkiego, osiągając stężenia bliskie stężeniom produktu leczniczego w osoczu. Produkt leczniczy Metronidazol Polpharma nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Jeśli jednak leczenie jest konieczne - należy przerwać karmienie piersią.

Wpływ na płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia senności, zawrotów głowy, dezorientacji, omamów, drgawek lub przemijających zaburzeń widzenia. Zaleca się, aby nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

Ciężkie działania niepożądane występują rzadko przy stosowaniu zalecanych schematów leczenia. Lekarze, którzy chcą stosować długotrwałą terapię stanów przewlekłych, przez okresy dłuższe niż zalecane, powinni rozważyć ewentualne korzyści terapeutyczne wobec ryzyka neuropatii obwodowej.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia.

Częstość nieznana: leukopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: anafilaksja.

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, gorączka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: zaburzenia psychiatryczne, w tym splątanie i omamy.

Częstość nieznana: obniżenie nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo rzadko:

- encefalopatia (np. dezorientacja, gorączka, ból głowy, omamy, paraliż, nadwrażliwość na światło, zaburzenia wzroku i ruchu, sztywność karku) i podostry zespół mózdkowy (np. zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia mowy, zaburzenia chodzenia, oczopląs i drżenie), które mogą ustąpić po zaprzestaniu podawania produktu;
- senność, zawroty głowy, drgawki, bóle głowy.

Częstość nieznana:

- w trakcie intensywnego i (lub) długotrwałego leczenia metronidazolem zgłaszano wystąpienie obwodowej neuropatii czuciowej lub przemijających napadów padaczkopodobnych. W większości przypadków neuropatia ustępowała po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki produktu;
- aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, takie jak podwójne widzenie i krótkowzroczność, w większości przypadków przemijające.

Częstość nieznana: neuropatia nerwu wzrokowego/zapalenie nerwu wzrokowego.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, obłożony język, nudności, wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: ból w nadbrzuszu i biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej), cholestatyczne lub mieszane zapalenie wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczka i zapalenie trzustki, ustępujące po odstawieniu produktu.

Odnotowano przypadki niewydolności wątroby, wymagające przeszczepu, u pacjentów leczonych metronidazolem w połączeniu z innymi antybiotykami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: wysypka, wykwity krostkowe, świąd, zaczerwienienie.
Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo rzadko: bóle mięśni, bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo rzadko: ciemniejsze zabarwienie moczu (spowodowane obecnością metabolitów metronidazolu).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Częstość nieznana: ból w pochwie i zakażenie drożdżakami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawka śmiertelna metronidazolu dla ludzi nie jest znana.

W pojedynczych przypadkach po zastosowaniu doustnym metronidazolu w dawce 6-10,4 g co drugi dzień przez 5-7 dni obserwowano objawy neurotoksyczne, w tym również stany drgawkowe i neuropatie obwodowe. Po zastosowaniu jednorazowym 15 g metronidazolu występowały nudności, wymioty i bezład ruchowy.

Leczenie przedawkowania:

W razie zatrucia stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw pierwotniakom, kod ATC: P01AB01

Metronidazol jest pochodną 5-nitroimidazolu o działaniu przeciwpierwotniakowym i przeciwbakteryjnym.

Mechanizm działania

Metronidazol łatwo przenika do organizmów jednokomórkowych, pierwotniaków i bakterii, nie przenika do komórek ssaków. Potencjał oksydoredukcyjny metronidazolu jest niższy niż ferredoksyny, białka transportującego elektrony. Białko to występuje w organizmach beztlenowych i ubogich w tlen. Różnica potencjałów powoduje redukcję grupy nitrowej metronidazolu. Zredukowana postać metronidazolu powoduje z kolei rozerwanie łańcucha DNA w tych organizmach.

Działa na *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* i *Balantidium coli*.

Metronidazol działa również silnie bakteriobójczo na bakterie beztlenowe:

- Gram-ujemne pałeczki: *Bacteroides species*, w tym *Bacteroides* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium species*,
- Gram-dodatnie pałeczki: *Eubacterium*, *Clostridium*,
- Gram-dodatnie ziarniaki: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

Metronidazol nie działa bakteriobójczo na większość bakterii tlenowych i względnie beztlenowych, grzyby i wirusy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Metronidazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (min. 80%). Tylko w niewielkich ilościach wchłania się po podaniu dopochwowym.

Po podaniu dawki 250 mg, 500 mg lub 2 g zdrowym ochotnikom stężenie maksymalne w osoczu występuje w czasie 1-3 godzin i wynosi odpowiednio 4,6-6,5 µg/ml, 11,5-13 µg/ml i 30-45 µg/ml. Obecność pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania i zmniejsza stężenie maksymalne metronidazolu w surowicy.

Okolo 20% metronidazolu wiąże się z białkami.

Dystrybucja

Metronidazol rozmieszcza się w większości tkanek i płynów ustrojowych, w tym w żółci, w kościach, w ślinie, w płynie otrzewnowym, w wydzielinie pochwy, w płynie nasiennym, w płynie mózgowo-rdzeniowym, w tkance mózgowej i wątrobowej. Przekracza również barierę łożyska i przenika do mleka matki w stężeniu podobnym do stężenia występującego w osoczu.

Biologiczny okres półtrwania metronidazolu ($T_{0,5}$) u dorosłych z prawidłową czynnością nerek i wątroby wynosi 6-8 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania metronidazolu może się wydłużyć.

Metabolizm

Średnio 30-60% doustnie podanego metronidazolu ulega przemianie w wątrobie na drodze hydroksylacji, utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Główny metabolit 2-hydroksymetronidazol działa również przeciwbakteryjnie i przeciwprzeciwniakowo.

Eliminacja

Metronidazol i jego metabolity wydala się głównie przez nerki w 60-80%. Natomiast z kałem wydala się tylko 6-15% podanej dawki. Klirens nerkowy produktu wynosi 70-100 ml/min. Mocz może mieć ciemne lub czerwono-brązowe zabarwienie w związku z obecnością rozpuszczalnych w wodzie barwników, które są produktami metabolizmu metronidazolu.

Nieliczne dane sugerują, że wydalanie nerkowe metronidazolu jest zmniejszone u pacjentów w podeszłym wieku.

Metronidazol można usunąć na drodze hemodializy, natomiast dializa otrzewnowa nie daje efektu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

W badaniach *in vitro* metronidazol wykazywał działanie mutagenne, którego nie obserwowano w badaniach *in vivo* na ssakach.

W długotrwałych badaniach na myszach i szczurach wykazano, że metronidazol podany doustnie działa mutagenie. Działania takiego nie obserwowano w badaniach na chomikach.

Kancerogenność

W kilku badaniach na myszach, którym podawano metronidazol, rozwinęły się nowotwory płuc.

U samców myszy otrzymujących metronidazol w dużych dawkach (500 mg/kg mc. na dobę) obserwowano znaczący wzrost częstości występowania złośliwych guzów wątroby.

W badaniu, w którym myszy otrzymywały metronidazol przez okres całego życia wzrosła

częstotliwość występowania złośliwej postaci chłoniaka i nowotworów płuc.

W badaniach na szczurach otrzymujących długotrwale doustnie metronidazol nastąpił znaczący wzrost częstości występowania różnych postaci nowotworów u samic, szczególnie raka sutka i wątroby.

Teratogenność

Metronidazol nie uszkadzał płodów po podaniu ciężarnym szczurom w dawce pięciokrotnie większej od stosowanej u ludzi.

Metronidazol podawany dootrzewnowo ciężarnym myszom w dawce stosowanej u ludzi działał toksycznie na płód, nie działał toksycznie po podaniu doustnym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

Żelatyna

Głukoza ciekła

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC zawierające po 14, 20 lub 28 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

23872

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

31.03.2017r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.03.2017r.